

19

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 08-020527

(43)Date of publication of application : 23.01.1996

(51)Int.Cl.

A61K 9/00

(21)Application number : 06-307521

(71)Applicant : TOKO YAKUHIN KOGYO KK

(22)Date of filing : 12.12.1994

(72)Inventor : JOGE TAKUZO
MIYAZAKI TAKASHI

(30)Priority

Priority number : 06 94243 Priority date : 06.05.1994 Priority country : JP

(54) IN-KERATIN-RESERVING TYPE ANTIMYCOTIC COMPOSITION FOR EXTERNAL USE

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the subject composition improved in the infiltrability into keratin of an antimycotic agent with high affinity for keratin and also improved in the reservability of the agent in keratin.

CONSTITUTION: This composition is obtained by formulating an external base with, as active ingredient, an antimycotic agent with high affinity for keratin and at least one kind selected from methyl salicylate, glycol salicylate, crotamiton, peppermint oil or menthol as an additive for improving the reservability of the agent in keratin by enhancing its infiltrability into keratin. The above antimycotic agent is e.g. butenafine hydrochloride, bifonazole, neticonazole hydrochloride, ketoconazole, lanoconazole, terbinafine hydrochloride, amorolfine hydrochloride, liranaftate, being formulated at 0.5-3.0 (pref. 1.0-2.0)wt.% based on the whole amount of the composition. The amount of the additive to be formulated is 1.0-10wt.% based on the whole amount of the composition. This composition can be used in any formulation such as ointment, cream, gel, gel cream or solution.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 26.12.1997

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 3081766

[Date of registration] 23.06.2000

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-20527

(43)公開日 平成8年(1996)1月23日

(51)IntCl.⁶

A 6 1 K 9/00

識別記号

AD X V

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数5 OL (全10頁)

(21)出願番号 特願平6-307521

(22)出願日 平成6年(1994)12月12日

(31)優先権主張番号 特願平6-94243

(32)優先日 平6(1994)5月6日

(33)優先権主張国 日本(JP)

(71)出願人 390002705

東興薬品工業株式会社

大阪府大阪市北区浪花町14番25号

(72)発明者 上下 卓三

大阪府高槻市富田町6丁目12-27

(72)発明者 宮▲崎▼ 隆

富山県中新川郡上市町上正41

(74)代理人 弁理士 青山 葆 (外1名)

(54)【発明の名称】 角質貯留型抗真菌外用組成物

(57)【要約】

【目的】 角質親和性の高い抗真菌剤の角質浸透性を高めかつ貯留性を改良した抗真菌外用組成物を提供する。

【構成】 角質親和性の高い抗真菌剤を有効成分として含有する外用組成物において、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、クロタミトン、ハッカ油またはメントールの1種もしくは2種以上を配合してなる角質貯留型抗真菌外用組成物。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 外用基剤に有効成分として角質親和性の高い抗真菌剤を配合してなる組成物において、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、クロタミトン、ハッカ油またはメントールの1種もしくは2種以上を配合したことを特徴とする角質貯留型抗真菌外用組成物。

【請求項2】 角質親和性の高い抗真菌剤が塩酸ブテナフィン、ピフオナゾール、塩酸ネチコナゾール、ケトコナゾール、ラノコナゾール、塩酸テルビナフィン、塩酸アモロルフィン、リラナフタート等の抗真菌剤である請求項1に記載の角質貯留型抗真菌外用組成物。

【請求項3】 角質親和性の高い抗真菌剤を組成物全量当り0.5～3.0重量%含有する請求項1～2のいずれかに記載の角質貯留型抗真菌外用組成物。

【請求項4】 サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、クロタミトン、ハッカ油またはメントールを組成物全量当り1～10重量%含有する請求項1～3のいずれかに記載の角質貯留型抗真菌外用組成物。

【請求項5】 軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、ゲルクリーム剤または溶液剤のいずれかの剤形である請求項1～4のいずれかに記載の角質貯留型抗真菌外用組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、角質親和性の高い抗真菌剤を有効成分とする抗真菌外用組成物に関する。さらに詳しくは、角質親和性の高い抗真菌剤の角質浸透性を高めることによりさらに貯留性を良好にする目的でサリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、クロタミトン、ハッカ油またはメントールの1種もしくは2種以上を配合してなる角質貯留型抗真菌外用組成物に関する。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】 表在性真菌症においては真菌は主として皮膚角質層に侵入し、増殖するので、抗真菌剤が表在性真菌症に対して優れた薬効を発揮するための条件としては、薬物自体が強い抗真菌活性を有することに加えて、感染部位である表皮角質層における薬物濃度の高いレベルでの長時間維持の実現が必要である。近年この目的を成し遂げるために角質親和性の高い抗真菌剤が開発され、1日1回塗布で表在性真菌症に臨床効果を発揮する抗真菌外用剤が実用化されている。しかし、表皮角質層に対して十分な親和性を得るためには、抗真菌剤が表皮角質層に浸透して初めて達成されるのであり、そのための製剤化が必要である。しかしこれら角質親和性の高い抗真菌剤は極めて難溶性であり、基剤中での溶解性を上げることが困難であること等のために表皮角質層に対する浸透性が不十分で薬物の有する角質親和性を最大限に生かした角質貯留型抗真菌外用剤とはなっていない。

【0003】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、角質親和

性の高い抗真菌剤の角質浸透性・貯留性を高める目的で検討を重ねた結果、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、クロタミトン、ハッカ油またはメントールの1種もしくは2種以上を配合して外用基剤で製剤化した場合、角質親和性の高い抗真菌剤の角質浸透性・貯留性を高めることが可能となることを見出し、本発明を完成するに至った。さらに詳しくは、角質親和性の高い抗真菌剤を有効成分とする外用剤において、それら抗真菌剤に対して高い溶解性を持ち、角質浸透性のよいサリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、クロタミトン、ハッカ油またはメントールを併用することにより抗真菌剤の表皮角質層への浸透を促進し、さらに表皮角質層の構成成分との結合、固定化を助けることを見出した。

【0004】 本発明の外用組成物において、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、クロタミトン、ハッカ油またはメントールの1種または2種以上を配合する方法としては、通常的外用基剤に角質親和性の高い抗真菌剤を配合する際に同時にこれらサリチル酸メチル等の添加剤を配合して混和調製することもできるが、好ましくは、角質親和性の高い抗真菌剤を予め種々の溶剤を用いて溶解させ、その際、完全な溶解を達成できるようにこれを溶解するに足る量のサリチル酸メチルなどを添加し、得られる溶液を外用基剤に配合して常法にしたがって混和、製剤化する方法、あるいは、該抗真菌剤がサリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、クロタミトンおよびハッカ油等の液状油状物質で完全な溶解を達成できる場合には、他の溶媒を用いることなくそれら液状油状物質単独で溶解させ、その後外用基剤に混和して調製する方法が採用される。また、本発明で用いられるサリチル酸メチルなどの添加剤はそれ自体外用剤としての補助薬効を期待するものであり、主成分である抗真菌成分の効果を一層高めることになる。メントールとしては、l-メントール、d-メントール、dl-メントールのいずれをも使用することができる。

【0005】 本発明に好ましい角質親和性の高い抗真菌剤としては、塩酸ブテナフィン等のベンジルアミン系抗真菌剤、ピフオナゾール、塩酸ネチコナゾール、ケトコナゾール、ラノコナゾール等のイミダゾール系抗真菌剤、塩酸テルビナフィン等のアリルアミン系抗真菌剤、塩酸アモロルフィン等のモルホリン系抗真菌剤、リラナフタート等のチオカルバミン酸系抗真菌剤が挙げられ、その配合量は、組成物全量当り0.5～3.0重量%、好ましくは1.0～2.0重量%である。本発明の角質貯留型抗真菌外用組成物に配合されるサリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、クロタミトン、ハッカ油またはメントールの量は、角質親和性の高い抗真菌剤を予め種々の溶剤を用いて溶解する工程で、完全な溶解を達成できるように角質親和性の高い抗真菌剤を溶解するに足る量または単独で溶解するに足る量で充分であり、一般に組成物全量当り1.0～10重量%である。さらに、角質

3

親和性の高い抗真菌剤を溶解させるときに、1種だけを用いると多量に用いる必要がある場合、または1種では、溶解が不充分である場合は、2種以上を用いて溶解することができる。

【0006】本発明の角質貯留型抗真菌外用組成物は、皮膚外用剤に用いられる通常の剤形、すなわち、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、ゲルクリーム剤、ローション剤、溶液剤などのいずれの剤形も用いることができる。これらの剤形に成形するには、有効成分の角質親和性の高い抗真菌剤、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、クロタミトン、ハッカ油またはメントールに加えて各種外用基剤を用い、常法により成形することができるが、前述したとおり、抗真菌剤を、予め、これらサリチル酸メチル等の添加剤の1種または2種以上またはそれらと他の溶剤（例えばエタノール等の低級アルコール；1,3-ブチレングリコール、ポリエチレングリコール400等の多価アルコール；ミリスチン酸イソプロピル、アジピン酸ジイソプロピル、オクチルドデカノール等の液状油物質；ラウロマクロゴール、ステアリン酸ポリオキシシル40等の界面活性剤などが挙げられる）を用いて溶解させ、その溶液を外用基剤に加えて常法により混和、製剤化するのが好ましい。

【0007】たとえば、軟膏剤として成形する場合には、ワセリン、ロウ、パラフィン、植物油、プラスチックベース、ポリエチレングリコールなどを加えることができる。クリーム剤として成形する場合には、油脂、ロウ、高級脂肪酸、高級アルコール、脂肪酸エステル、精製 *

(成分)	(配合量)
ビフォナゾール	1.0
サリチル酸グリコール	3.0
セトステアリルアルコール	5.0
白色ワセリン	91.0

セトステアリルアルコールおよび白色ワセリンを水浴上で加温して溶かし、これにビフォナゾールをサリチル酸グリコールに約70～80℃に加温して溶解した液を加え、十分に混ぜ合わせた後、冷却し、固まるまで攪拌、※

(成分)	(配合量)
ケトコナゾール	0.5
クロタミトン	5.0
サリチル酸グリコール	3.0
プラスチックベース	91.5

プラスチックベースにケトコナゾールをクロタミトンおよびサリチル酸グリコールに約70～80℃に加温して溶解した液を加え、十分に攪拌、練合して軟膏剤を得る。

(成分)	(配合量)
ラノコナゾール	2.0
クロタミトン	5.0
ポリエチレングリコール 400	40.0

4

*水、多価アルコール、乳化剤などを加えることができる。ゲル剤として成形する場合には、カルボキシビニルポリマー、水溶性塩基物質（例えば水酸化アルカリ、アルカノールアミン類など）、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、精製水、低級アルコール、多価アルコール、ポリエチレングリコールなどを加えることができる。ゲルクリーム剤として成形する場合には、上記のゲル基剤をさらに乳化剤（非イオン性界面活性剤が好ましい）、液状油状物質（例えば流動パラフィン、ミリスチン酸イソプロピル、2-オクチルドデカノールなど）などを加えることができる。ローション剤および溶液剤として成形する場合には、エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール、グリセリン、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコールなどの多価アルコールおよび精製水などを加えることができる。また上記いずれの製剤においても、皮膚外用剤に通常配合される酸化防止剤、防腐剤、保存剤、保湿剤、キレート剤やその他の添加剤などを適宜配合してもよく、その調製に際しても、通常の皮膚外用剤における調製条件が適宜適用される。

【0008】

【実施例】つぎに、実施例を挙げて本発明の組成物をさらに具体的に説明する。

実施例1（軟膏剤）

下記組成からなる軟膏剤を調製する。

(成分)	(配合量)
ビフォナゾール	1.0
サリチル酸グリコール	3.0
セトステアリルアルコール	5.0
白色ワセリン	91.0
全量	100.0 g

※練合して軟膏剤を得る。

【0009】実施例2（軟膏剤）

下記組成からなる軟膏剤を調製する。

(成分)	(配合量)
ケトコナゾール	0.5
クロタミトン	5.0
サリチル酸グリコール	3.0
プラスチックベース	91.5
全量	100.0 g

【0010】実施例3（軟膏剤）

下記組成からなる軟膏剤を調製する。

(成分)	(配合量)
ラノコナゾール	2.0
クロタミトン	5.0
ポリエチレングリコール 400	40.0

5

ポリエチレングリコール 4000

ポリエチレングリコール 4000を水浴上で加温して溶かした後、これにラノコナゾールをクロタミトンおよびポリエチレングリコール 400に約70～80℃に加温して溶解した液を加え、充分に混ぜ合わせた後、冷*

(成分)

ビフォナゾール
ハッカ油
ミリスチン酸イソプロピル
モノステアリン酸グリセリン
白色ワセリン

白色ワセリンを水浴上で加温して溶かし、これにビフォナゾールをハッカ油、ミリスチン酸イソプロピルおよびモノステアリン酸グリセリンに約70～80℃に加温して溶解した液を加え、充分に混ぜ合わせた後、冷却し、※

(成分)

ビフォナゾール
サリチル酸グリコール
1-メントール
ラウロマクロゴール
白色ワセリン

白色ワセリンを水浴上で加温して溶かし、これにビフォナゾールをサリチル酸グリコール、1-メントールおよびラウロマクロゴールに約70～80℃に加温して溶解した液を加え、充分に混ぜ合わせた後、冷却し、固まる★

(成分)

塩酸テルピナフィン
クロタミトン
2%水酸化ナトリウム液
セスキオレイン酸ソルピタン
オクチルドデカノール
白色ワセリン

白色ワセリンを水浴上で加温して溶かし、これに塩酸テルピナフィンをクロタミトン、2%水酸化ナトリウム液、セスキオレイン酸ソルピタンおよびオクチルドデカノールに約70～80℃に加温して溶解した液を加え、

(成分)

塩酸ブテナフィン
サリチル酸グリコール
ハッカ油
2%水酸化ナトリウム液
白色ワセリン
ステアリルアルコール
プロピレングリコール
ラウリル硫酸ナトリウム
ラウロマクロゴール

6

53.0

全量 100.0 g

*却し、固まるまで攪拌、練合して軟膏剤を得る。

【0011】実施例4 (軟膏剤)

下記組成からなる軟膏剤を調製する。

(配合量)

2.0
5.0
5.0
3.0
85.0

全量 100.0 g

※固まるまで攪拌、練合して軟膏剤を得る。

【0012】実施例5 (軟膏剤)

下記組成からなる軟膏剤を調製する。

(配合量)

0.5
5.0
2.0
2.5
90.0

全量 100.0 g

★まで攪拌、練合して軟膏剤を得る。

【0013】実施例6 (軟膏剤)

下記組成からなる軟膏剤を調製する。

(配合量)

1.0
10.0
10.0
6.0
5.0
68.0

全量 100.0 g

充分に混ぜ合わせた後、冷却し、固まるまで攪拌、練合して軟膏剤を得る。

【0014】実施例7 (クリーム剤)

下記組成からなるクリーム剤を調製する。

(配合量)

0.5
2.0
1.0
3.0
25.0
15.0
10.0
1.5
2.0

7

パラオキシ安息香酸エチル
 パラオキシ安息香酸ブチル
 精製水

8

0.025
 0.015
 39.96

全量 100.0 g

塩酸ブテナフィンをサリチル酸グリコール、ハッカ油、
 2%水酸化ナトリウム液およびラウロマクロゴールに約
 70~80℃に加温して溶解した液に、白色ワセリン、
 ステアリルアルコール、パラオキシ安息香酸ブチルを加
 え、水浴上で加温溶解し、よくかき混ぜ、約70~80℃

*℃に保ち、これにあらかじめ他の成分を精製水に溶解し
 て約70~80℃に加温した液を加え、固まるまでかき
 混ぜてクリーム剤を得る。

【0015】実施例8 (クリーム剤)

下記組成からなるクリーム剤を調製する。

(成分)

(配合量)

ラノコナゾール
 クロタミトン
 1-メントール
 2%水酸化ナトリウム液
 白色ワセリン
 セタノール
 ステアリルアルコール
 プロピレングリコール
 ラウリル硫酸ナトリウム
 ラウロマクロゴール
 パラオキシ安息香酸エチル
 パラオキシ安息香酸ブチル
 精製水

1.0
 10.0
 2.0
 10.0
 10.0
 5.0
 15.0
 10.0
 1.0
 2.0
 0.025
 0.015
 33.96

全量 100.0 g

ラノコナゾールをクロタミトン、1-メントール、2%
 水酸化ナトリウム液およびラウロマクロゴールに約70
 ~80℃に加温して溶解した液に、白色ワセリン、セタ
 ノール、ステアリルアルコール、パラオキシ安息香酸ブ
 チルを加え、水浴上で加温溶解し、よくかき混ぜ、約7℃

※0~80℃に保ち、これにあらかじめ他の成分を精製水
 に溶解して約70~80℃に加温した液を加え、固まる
 までかき混ぜてクリーム剤を得る。

【0016】実施例9 (クリーム剤)

下記組成からなるクリーム剤を調製する。

(成分)

(配合量)

塩酸アモロルフィン
 クロタミトン
 サリチル酸メチル
 アジピン酸ジイソプロピル
 2%水酸化ナトリウム液
 親油型モノオレイン酸グリセリン
 プラスチベース

1.0
 5.0
 2.0
 10.0
 5.0
 5.0
 72.0

全量 100.0 g

塩酸アモロルフィンをクロタミトン、サリチル酸メチ
 ル、アジピン酸ジイソプロピル、2%水酸化ナトリウム 40
 液および親油型モノオレイン酸グリセリンに約70~8
 0℃に加温した液に、プラスチベースを加え、よくかき

混ぜ、全質均等としてクリーム剤を得る。

【0017】実施例10 (クリーム剤)

下記組成からなるクリーム剤を調製する。

(成分)

(配合量)

リラナフタート
 クロタミトン
 ハッカ油
 アジピン酸ジイソプロピル
 白色ワセリン
 ステアリルアルコール
 1,3-ブチレングリコール

1.0
 10.0
 3.0
 5.0
 25.0
 25.0
 5.0

9

10

セスキオレイン酸ソルビタン	2.0
ステアリン酸ポリオキシル 40	5.0
パラオキシ安息香酸メチル	0.025
パラオキシ安息香酸プロピル	0.015
精製水	18.96

全量 100.0 g

リラナフタートをクロタミトン、ハッカ油、アジピン酸ジイソプロピル、セスキオレイン酸ソルビタンおよびステアリン酸ポリオキシル 40に約70～80℃に加熱して溶解した液に、白色ワセリン、ステアリルアルコール、パラオキシ安息香酸プロピルを加え、水浴上で加熱溶解し、よくかき混ぜ、約70～80℃に保ち、これに*

*あらかじめ他の成分を精製水に溶解して約70～80℃に加熱した液を加え、固まるまでかき混ぜてクリーム剤を得る。

10 【0018】実施例11 (ゲル剤)

下記組成からなるゲル剤を調製する。

(成分)	(配合量)
ビフォナゾール	0.5
クロタミトン	1.0
変性アルコール	66.5
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.5
1,3-ブチレングリコール	5.0
4%カルボキシビニルポリマー水溶液	25.0
ジイソプロパノールアミン	1.5

全量 100.0 g

ビフォナゾールをクロタミトン、変性アルコールの一部、1,3-ブチレングリコールに充分にかき混ぜて溶かす。別途、変性アルコールの一部にヒドロキシプロピルメチルセルロースを均一に分散させた混合液に、4%カルボキシビニルポリマー水溶液を加え、撹拌した後、※

※ジイソプロパノールアミンを加え、均一になるまで撹拌してゲル基剤を調製し、これに上記ビフォナゾール含有液を加えて均一に撹拌してゲル剤を得る。

【0019】実施例12 (ゲル剤)

下記組成からなるゲル剤を調製する。

(成分)	(配合量)
塩酸ネチコナゾール	1.0
クロタミトン	5.0
サリチル酸メチル	2.0
変性アルコール	60.4
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1.0
1,3-ブチレングリコール	5.0
4%カルボキシビニルポリマー水溶液	25.0
ジイソプロパノールアミン	0.6

全量 100.0 g

塩酸ネチコナゾールをクロタミトン、サリチル酸メチル、変性アルコールの一部、1,3-ブチレングリコールに充分にかき混ぜて溶かす。別途、変性アルコールの一部にヒドロキシプロピルメチルセルロースを均一に分散させた混合液に、4%カルボキシビニルポリマー水溶液を加え、撹拌した後、ジイソプロパノールアミンを加

え、均一になるまで撹拌してゲル基剤を調製し、これに上記塩酸ネチコナゾール含有液を加えて均一に撹拌してゲル基剤を得る。

40 【0020】実施例13 (ゲル剤)

下記組成からなるゲル剤を調製する。

(成分)	(配合量)
塩酸テルピナフィン	3.0
クロタミトン	10.0
変性アルコール	50.5
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1.0
ポリエチレングリコール 400	10.0
4%カルボキシビニルポリマー水溶液	25.0
ジイソプロパノールアミン	0.5

塩酸テルピナフィンをクロタミトン、変性アルコールの一部、ポリエチレングリコール 400に充分にかき混ぜて溶かす。別途、変性アルコールの一部にヒドロキシプロピルメチルセルロースを均一に分散させた混合液に、4%カルボキシビニルポリマー水溶液を加え、攪拌*

(成分)

ビフォナゾール	
1-メントール	
変性アルコール	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	
1,3-ブチレングリコール	
4%カルボキシビニルポリマー水溶液	
ジイソプロパノールアミン	

ビフォナゾールを1-メントール、変性アルコールの一部、1,3-ブチレングリコールに充分にかき混ぜて溶かす。別途、変性アルコールの一部にヒドロキシプロピルメチルセルロースを均一に分散させた混合液に、4%カルボキシビニルポリマー水溶液を加え、攪拌した後、※20

(成分)

ビフォナゾール	
クロタミトン	
ハッカ油	
オクチルドデカノール	
モノステアリン酸グリセリン	
モノステアリン酸ポリエチレングリコール(45E.0.)	
1,3-ブチレングリコール	
4%カルボキシビニルポリマー水溶液	
2%水酸化ナトリウム液	
精製水	

ビフォナゾールをクロタミトン、ハッカ油、オクチルドデカノール、モノステアリン酸グリセリンおよびモノステアリン酸ポリエチレングリコール(45E.0.)に約70~80℃に加温して溶解する。一方、4%カルボキシビニルポリマー水溶液に2%水溶液ナトリウム液、1,3-ブチレングリコールおよび精製水を加えてかき混ぜ均一

(成分)

ケトコナゾール	
サリチル酸グリコール	
クロタミトン	
ハッカ油	
アジピン酸ジイソプロピル	
モノステアリン酸グリセリン	
モノステアリン酸ポリオキシシル 40	
1,3-ブチレングリコール	
4%カルボキシビニルポリマー水溶液	
2%水酸化ナトリウム液	
精製水	

全量 100.0 g

*した後、ジイソプロパノールアミンを加え、均一になるまで攪拌してゲル基剤を調製し、これに上記塩酸テルピナフィン含有液を加えて均一に攪拌してゲル剤を得る。

【0021】実施例14 (ゲル剤)

下記組成からなるゲル剤を調製する。

(配合量)

1.0
3.0
64.0
0.5
5.0
25.0
1.5

全量 100.0 g

※ジイソプロパノールアミンを加え、均一になるまで攪拌してゲル基剤を調製し、これに上記ビフォナゾール含有液を加えて均一に攪拌してゲル剤を得る。

【0022】実施例15 (ゲルクリーム剤)

下記組成からなるゲルクリーム剤を調製する。

(配合量)

1.0
3.0
1.0
10.0
0.5
0.5
5.0
30.0
27.5
21.5

全量 100.0 g

なゲルとした後、約70~80℃に加温する。これに上記の加温した主薬溶液を加えて乳化し、均一に混合してゲルクリーム剤を得る。

【0023】実施例16 (ゲルクリーム剤)

下記組成からなるゲルクリーム剤を調製する。

(配合量)

2.0
10.0
5.0
3.0
15.0
2.0
2.0
5.0
25.0
10.0
21.0

ケトコナゾールをサリチル酸グリコール、クロタミトン、ハッカ油、アジピン酸ジイソプロピル、モノステアリン酸グリセリンおよびモノステアリン酸ポリオキシル40に約70～80℃に加温して溶解する。一方、4%カルボキシビニルポリマー水溶液に2%水酸化ナトリウム液、1,3-ブチレングリコールおよび精製水を加えてかき混ぜ均一なゲルとした後、約70～80℃に加*

(成分)

ケトコナゾール	2.0
アジピン酸ジイソプロピル	15.0
モノステアリン酸グリセリン	2.0
モノステアリン酸ポリオキシル 40	2.0
1,3-ブチレングリコール	5.0
4%カルボキシビニルポリマー水溶液	25.0
2%水酸化ナトリウム液	10.0
精製水	39.0

全量 100.0 g

*温する。これに上記の加温した主薬溶液を加えて乳化し、均一に混合してゲルクリーム剤を得る。

【0024】対照例1 (ゲルクリーム剤)

前記実施例16において、サリチル酸グリコール、クロタミトンおよびハッカ油を除いた以外は同じ成分からなる下記組成のゲルクリーム剤を、実施例16と同様にして調製した。

(配合量)

ケトコナゾール	2.0
アジピン酸ジイソプロピル	15.0
モノステアリン酸グリセリン	2.0
モノステアリン酸ポリオキシル 40	2.0
1,3-ブチレングリコール	5.0
4%カルボキシビニルポリマー水溶液	25.0
2%水酸化ナトリウム液	10.0
精製水	39.0

全量 100.0 g

【0025】実施例17 (ゲルクリーム剤)

※ ※下記組成からなるゲルクリーム剤を調製する。

(成分)

塩酸テルビナフィン	1.0
クロタミトン	5.0
ミリスチン酸イソプロピル	10.0
ラウロマクロゴール	2.0
1,3-ブチレングリコール	5.0
4%カルボキシビニルポリマー水溶液	30.0
2%水酸化ナトリウム液	35.0
精製水	12.0

(配合量)

全量 100.0 g

塩酸テルビナフィンをクロタミトン、ミリスチン酸イソプロピル、ラウロマクロゴールおよび2%水酸化ナトリウム液に約70～80℃に加温して溶解する。一方、4%カルボキシビニルポリマー水溶液に残余の2%水酸化ナトリウム液、1,3-ブチレングリコールおよび精製★

30★水を加えてかき混ぜ、均一なゲルとした後、約70～80℃に加温する。これに上記の加温した主薬溶液を加えて乳化し均一に混合してゲルクリーム剤を得る。

【0026】実施例18 (ゲルクリーム剤)

下記組成からなるゲルクリーム剤を調製する。

(成分)

ラノコナゾール	1.0
1-メントール	3.0
アジピン酸ジイソプロピル	10.0
オクチルドデカノール	10.0
モノステアリン酸グリセリン	2.5
モノステアリン酸ポリオキシル 40	2.5
1,3-ブチレングリコール	10.0
4%カルボキシビニルポリマー水溶液	25.0
2%水酸化ナトリウム液	20.0
精製水	16.0

(配合量)

全量 100.0 g

ラノコナゾールを1-メントール、アジピン酸ジイソプロピル、オクチルドデカノール、モノステアリン酸グリセリンおよびモノステアリン酸ポリオキシル40に約70～80℃に加温して溶解する。一方、4%カルボキシ

ビニルポリマー水溶液に2%水酸化ナトリウム液、1,3-ブチレングリコールおよび精製水を加えてかき混ぜ均一なゲルとした後、約70～80℃に加温する。これに上記の加温した主薬溶液を加えて乳化し、均一に混合

15

してゲルクリーム剤を得る。

【0027】実施例19 (溶液剤)

(成分)	(配合量)
ビフォナゾール	1.0
ハッカ油	5.0
ポリエチレングリコール 400	適量
全量	100.0 ml

ビフォナゾールをハッカ油に約70~80℃に加温して溶解する。ポリエチレングリコール 400を加えてかき混ぜ均一とした後、全量100mlとし、ろ過して溶液剤を得る。

* 下記組成からなる溶液剤を調製する。

*

※剤を得る。

【0028】実施例20 (溶液剤)

下記組成からなる溶液剤を調製する。

(成分)	(配合量)
ビフォナゾール	1.0
クロタミトン	5.0
ポリエチレングリコール 400	10.0
精製水	20.0
変性アルコール	適量
全量	100.0 ml

ビフォナゾールをクロタミトンおよびポリエチレングリコール 400に約70~80℃に加温して溶解する。精製水を加え、変性アルコールを加えてかき混ぜ均一とした後、全量100mlとし、ろ過して溶液剤を得る。

★【0029】対照例2 (溶液剤)

前記実施例20においてクロタミトンを除いた以外は同じ下記組成からなる溶液剤を、実施例20と同様にして調製する。

(成分)	(配合量)
ビフォナゾール	1.0
ポリエチレングリコール 400	10.0
精製水	20.0
変性アルコール	適量
全量	100.0 ml

【0030】実施例21 (溶液剤)

☆ ☆下記組成からなる溶液剤を調製する。

(成分)	(配合量)
塩酸ネチコナゾール	3.0
クロタミトン	5.0
サリチル酸メチル	1.0
メチルエチルケトン	20.0
プロピレングリコール	10.0
変性アルコール	適量
全量	100.0 ml

塩酸ネチコナゾールをクロタミトン、サリチル酸メチルおよびメチルエチルケトンに溶解する。プロピレングリコールおよび変性アルコールを加えてかき混ぜ均一とし、ろ過して溶液剤を得る。

◆ た後、全量100mlとし、ろ過して溶液剤を得る。

【0031】実施例22 (溶液剤)

下記組成からなる溶液剤を調製する。

(成分)	(配合量)
塩酸テルピナフィン	1.0
サリチル酸グリコール	5.0
変性アルコール	60.0
1,3-ブチレングリコール	20.0
精製水	適量
全量	100.0 ml

塩酸テルピナフィンをサリチル酸グリコールおよび一部の変性アルコールに溶解し、精製水および1,3-ブチレングリコールを加え、さらに残余の変性アルコールを加えてかき混ぜ均一とした後、全量100mlとし、ろ過して溶液剤を得る。

して溶液剤を得る。

【0032】実施例23 (溶液剤)

下記組成からなる溶液剤を調製する。

17

(成分)
 リラナフタート
 サリチル酸メチル
 セバシン酸ジエチル
 精製水
 変性アルコール

18

(配合量)
 0.5
 2.5
 5.0
 10.0
 適量

全量 100.0 ml

リラナフタートをサリチル酸メチル、セバシン酸ジエチルおよび一部の変性アルコールに溶解する。精製水を加え、さらに残余の変性アルコールを加えてかき混ぜ均一とした後、全量100mlとし、ろ過して溶液剤を得る。

【0033】実験例1

抗真菌剤の角質浸透性試験

前記実施例16のゲルクリーム剤（ゲルクリーム剤Aという）、対照例1のゲルクリーム剤（ゲルクリーム剤Bという）、実施例20の溶液剤（溶液剤Aという）、および対照例2の溶液剤（溶液剤Bという）について、下記のようにして角質への浸透性を試験した。

【0034】方法：各試験材料を、ヒトの上腕内側部に5×5cmの面積にて、各々10mlまたは10gの用量

で塗布し、そのまま6時間放置したのち、70%エタノール水溶液を浸した脱脂綿で、塗布表面に残存している試料を拭き取った。次に塗布部位の皮膚表面にセロハンテープを貼付、圧着後角質層を剥離した。このセロハンテープによる剥離操作を常に新しいセロハンテープで10回繰り返し、角質層を完全に剥離した。次にこのセロハンテープを集めエタノールで抽出し、角質層内のビフォナゾールおよびケトコナゾール（各試料中の抗真菌活性成分）の含有量を高速液体クロマトグラフィーで測定した。

【0035】結果：上記結果を表1に示す。

【表1】

試料	角質内ケトコナゾール含有量(μg)	角質内ビフォナゾール含有量(μg)
ゲルクリーム剤A (実施例16)	18.13	—
ゲルクリーム剤B (対照例1)	1.05	—
溶液剤A (実施例20)	—	14.23
溶液剤B (対照例2)	—	8.48